



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT

EIDGENÖSSISCHES AMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

v

Internationale Klassifikation: C 07 d 51/72

Gesuchsnummer: 11056/69

Anmeldungsdatum: 18. Juli 1969, 17 Uhr

Prioritäten: Österreich, 26. Juli 1968
(A 7306/68)

Patent erteilt: 31. März 1972

Patentschrift veröffentlicht: 15. Mai 1972

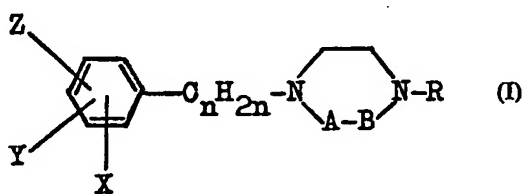
HAUPTPATENT

Donau-Pharmazie-Gesellschaft mbH, Linz (Österreich)

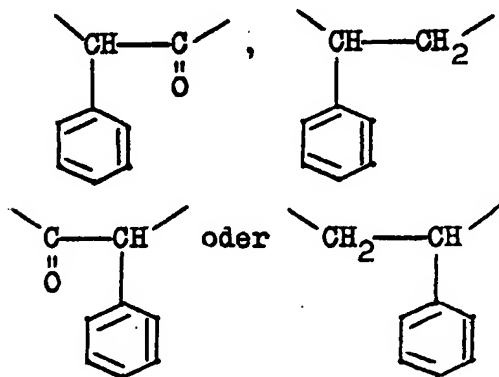
Verfahren zur Herstellung von neuen 1,4-substituierten Phenylpiperazinen und von deren Salzen

Dr. Hugo Zellner und Dr. Gertraud Zellner, Linz (Österreich), sind als Erfinder genannt worden

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von neuen 1,4-substituierten Phenylpiperazinen der allgemeinen Formel



worin der Rest A-B für die Gruppierung



steht,

X, Y und Z, die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine Hydroxylgruppe, eine Niederalkoxygruppe oder eine phenylsubstituierte Niederalkoxygruppe bedeutet,

n eine ganze Zahl von 1 bis 3 ist und

R einen Dimethylaminoäthyl-, Diäthylaminoäthyl-, Dipropylaminoäthyl-, Dimethylaminopropyl-, Diäthylaminopropyl-, Dipropylaminopropyl-, Piperidinoäthyl-,

Morpholinoäthyl-, Dimorpholinopropyl-, Pyrrolidinoäthyl-, Piperazinoäthyl-, 3'-Ketopiperazinoäthyl- oder N-Alkylpiperazinoäthyl-Rest symbolisiert, sowie von deren Salzen.

Der Rest in Stellung 1 kann somit ein gegebenenfalls entsprechend substituierter Benzyl-, Phenyläthyl- oder Phenylpropylrest sein.

Bevorzugte kernständige Substituenten in den in der Stellung 1 gebundenen Aralkylresten sind:

ein Halogenatom in den Stellungen 2', 3' oder 4';
zwei Halogenatome in den Stellungen 2', 3'; 2', 4'; 2', 5'; (gegebenenfalls 2', 6') und 3', 4'.

Wie vorstehend angegeben substituierte Verbindungen können auch Hydroxylgruppen oder Methoxylgruppen im Benzolring tragen.

Der Phenylrest in Stellung 2 oder 3 des Piperazins ist immer unsubstituiert.

Es wurde gefunden, dass die 1,4-substituierten Phenylpiperazinverbindungen der obigen allgemeinen Formel (I) eine ausgeprägte Wirkung auf das Blutgerinnungssystem haben.

Insbesondere werden durch die vorliegende Erfindung folgende neue Piperazinverbindungen zur Verfügung gestellt:

1-(4-Chlorbenzyl)-2-phenyl-3-keto-4-(diäthylaminoäthyl)-piperazin;

1-(4-Chlorbenzyl)-2-phenyl-4-(diäthylaminoäthyl)-piperazin;

1-(3,4-Dichlorbenzyl)-2-phenyl-4-(diäthylaminoäthyl)-piperazin;

1-[(4-Methoxyphenyl)-äthyl]-2-phenyl-4-(diäthylaminoäthyl)-piperazin;

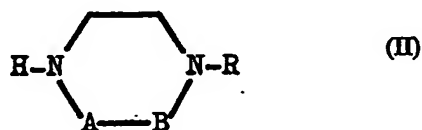
1-[3-Phenylpropyl-(1)]-2-phenyl-4-(diäthylaminoäthyl)-piperazin;

1-(4-Chlorbenzyl)-2-phenyl-4-piperidinoäthyl-piperazin;

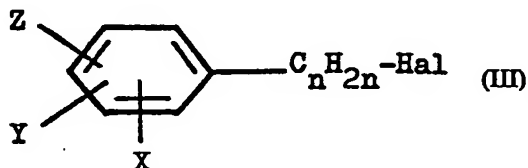
1-(4-Chlorbenzyl)-2-phenyl-4-[1,3-dimorpholinopropyl-(2)]-piperazin;

1-(4-Chlorbenzyl)-3-phenyl-4-(diäthylaminoäthyl)-piperazin.

Die neuen Piperazinverbindungen der allgemeinen Formel I werden erfindungsgemäss erhalten, indem man ein 1-R-Phenylpiperazin der allgemeinen Formel

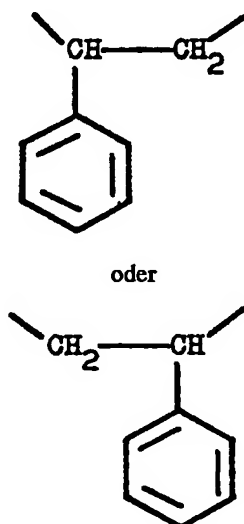


worin der Rest A-B und R die oben angegebene Bedeutung haben, mit einem Aalkylhalogenid der allgemeinen Formel



worin X, Y, Z und n die oben angegebene Bedeutung haben und Hal für Halogen steht, umgesetzt und gegebenenfalls die erhaltene basische Verbindung der Formel I in ein Salz überführt.

Gewünschtenfalls kann ein erhaltenes Produkt der Formel I, worin der Rest A-B für die Gruppierung



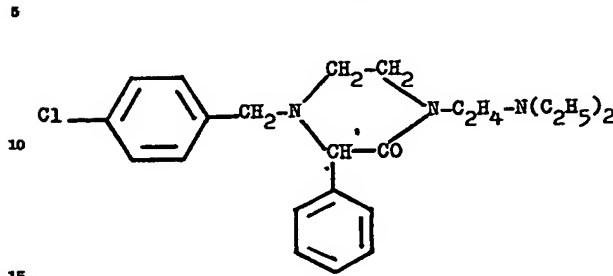
steht, reduziert und die gewonnene basische Verbindung in ein Salz überführt werden.

Als salzbildende Säuren kommen alle physiologisch unbedenklichen in Frage, wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Bromwasserstoffsäure, Benzoesäure, Bernsteinsäure, Malonsäure, Weinsäure, Zitronensäure usw.

Die nachstehenden Beispiele veranschaulichen die Erfindung noch näher.

Beispiel 1

1-(4'-Chlorbenzyl)-2-phenyl-3-keto-4-(diäthylaminoäthyl)-piperazin



a) 1-(Diäthylaminoäthyl)-2-keto-3-phenyl-piperazin

400 g α -Chlorphenylelessigsäureäthylester werden mit 320 g N₁-(Diäthylaminoäthyl)-äthylendiamin in 3 Liter absolutem Alkohol 12 Stunden unter Rückfluss gekocht. Zu der noch warmen Lösung wird eine Natriumalkohollösung (hergestellt durch Lösen von 46 g Natrium in 1 Liter absolutem Alkohol) gegeben. Das abgeschiedene Kochsalz wird abgesaugt, der Alkohol wird abdestilliert. Der Rückstand wird in Benzol aufgenommen, die Base durch Ausschütteln mit Essigsäure entzogen und mit Natronlauge neuerlich in Freiheit gesetzt. Die in Benzol weiter aufgenommene Base wird nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum destilliert.

Nach zweimaliger Destillation über eine Raschigring-Kolonnen werden 307 g eines zähen, gelben Öls vom Siedepunkt 186 bis 190°C bei einem Druck von 0,1 bis 0,3 Torr erhalten. Das auf diese Weise gewonnene 1-(Diäthylaminoäthyl)-2-keto-3-phenylpiperazin enthält auch, wie chromatographisch nachgewiesen werden konnte, 1-(Diäthylaminoäthyl)-2-phenyl-3-keto-piperazin.

b) 1-(4'-Chlorbenzyl)-2-phenyl-3-keto-4-(diäthylaminoäthyl)-piperazin

80 g 1-(Diäthylaminoäthyl)-2-keto-3-phenyl-piperazin (gemischt mit dem Isomeren) werden mit 54 g p-Chlorbenzylchlorid, 101 g Triäthylamin und 300 ml Toluol 5 Stunden unter Rückfluss gekocht. Das abgeschiedene Triäthylammoniumchlorid wird aus der noch warmen Lösung mit Wasser ausgeschüttelt. Die abgetrennte Toluolschicht wird vom Lösungsmittel befreit, der Rückstand in Benzol aufgenommen und von unlöslichen Anteilen filtriert.

Auf diese Weise wird ein Grossteil des nicht alkylierten 1-(Diäthylaminoäthyl)-2-phenyl-3-keto-piperazins entfernt.

Der Benzollösung werden die basischen Anteile durch Ausschütteln mit 30%iger Essigsäure entzogen. Der Essigsäureextrakt wird neutralisiert und die freigesetzte Base wird neuerlich in Benzol aufgenommen und destilliert.

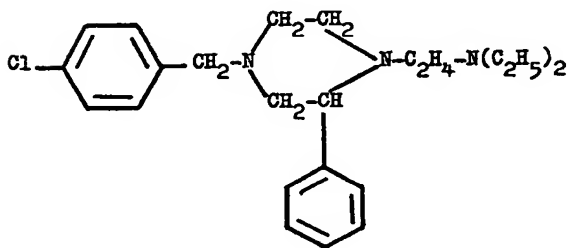
Das im Intervall von 178 bis 215°C bei einem Druck von 0,03 Torr übergehende Produkt wird in Petroläther aufgenommen, neuerlich über eine Essigsäure-Ammoniak-Passage gereinigt und fraktioniert destilliert. Es werden 45 g eines sehr zähen, gelben Öls vom $K_{p0,03 \text{ mm}}$ = 212-214°C erhalten.

Die Verbindung ist isomerenfrei und mit der nach Beispiel 1 gewonnenen Substanz identisch (festgestellt durch Chromatographie und durch Infrarot-Analyse).

Unter den gewählten Bedingungen tritt eine Alkylierung mit dem 4-Chlorbenzylchlorid im 1-Diäthylaminoäthyl-2-phenyl-3-keto-piperazin nicht ein. Die Alkylierung ist in analoger Weise auch mit Triäthylamin in Aceton möglich, verläuft aber sehr langsam. Ebenso ist die Anwendung von Aceton-Dimethylanilin und Aceton-Pyridin möglich. Auch Dimethylformamid kann benützt werden, ergibt aber bereits bei Raumtemperatur eine gewisse Lactam-Alkylierung. Bei höherer Temperatur tritt ausserdem N-Formylierung ein.

Beispiel 2

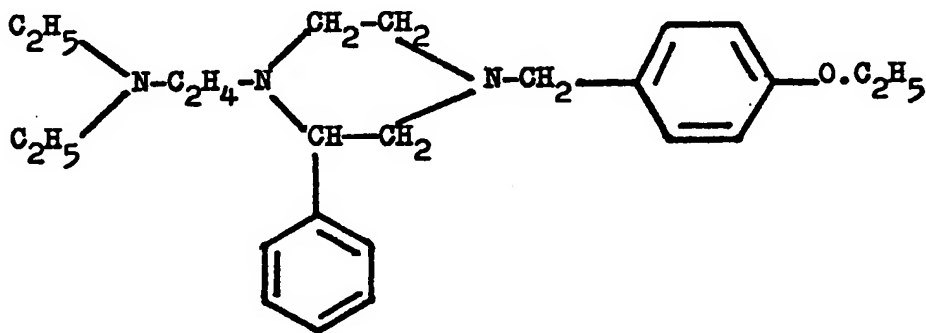
1-(4'-Chlorbenzyl)-3-phenyl-4-(diäthylaminoäthyl)-piperazin



a) 1-(Diäthylaminoäthyl)-2-phenylpiperazin

1-(Diäthylaminoäthyl)-2-phenyl-3-keto-piperazin wurde durch Umsetzung von N₁-(Diäthylaminoäthyl)-äthylendiamin mit α-Chlorphenylacetylchlorid und Isolierung aus dem Isomerengemisch hergestellt.

89 g des Ketopiperazins werden in 200 ml Dioxan zu einer Aufschlämmung von 20 g LiAlH₄ in 800 ml Äther zugetroffen. Nach beendeter Zugabe wird 6 Stunden unter Rückfluss gekocht. Nach Zersetzen mit 20 ml 15%iger Natronlauge, 20 ml Wasser, 60 ml 15%iger Natronlauge



und 40 ml Wasser wird die filtrierte Lösung eingeengt und der Rückstand im Vakuum destilliert. Das erhaltene, bei 102 bis 115°C unter einem Druck von 0,05 mm Hg destillierende Öl wird in Benzol aufgenommen und mit 10%iger HCl ausgeschüttelt. Aus dem Hydrochlorid wird die Base mit 10%iger Natronlauge in Freiheit gesetzt und wiederholt destilliert. Man erhält ein nahezu farbloses Öl vom Kp_{0,07 mm} = 114-117°C.

Die Ausbeute entspricht der theoretisch zu erwartenden Menge. Das Produkt enthält noch eine geringe Menge 3-Phenyl-1-(diäthylaminoäthyl)-piperazin.

b) 1-(4'-Chlorbenzyl)-3-phenyl-4-(diäthylaminoäthyl)-piperazin

26 g der gemäss a) hergestellten Base werden mit 17,7 g 4-Chlorbenzylchlorid und 42 ml Triäthylamin in 200 ml Aceton 10 Stunden unter Rückfluss gekocht. Nach Filtration und Vertreiben des Lösungsmittels wird die Base in üblicher Weise über das Hydrochlorid gereinigt und aus diesem mit Ammoniak in Freiheit gesetzt. Der vom Lösungsmittel befreite Rückstand wird in Essigester gelöst und aus dieser Lösung wird das Hydrochlorid mit absoluter alkoholischer Salzsäure ausgefällt.

Es wird aus Essigester umkristallisiert; F. des Hydrochlorids = 241-255°C (Zers.); aus dem Hydrochlorid setzt man die Base mit Ammoniak in Freiheit und destilliert sie im Vakuum. Sie geht als nahezu farbloses Öl vom Kp_{0,01 mm} = 180°C über.

Ausbeute: 30 g (= 78% d.Th.)

Die Substanz kann anhand ihres Infrarotspektrums von dem isomeren 1-(4'-Chlorbenzyl)-2-phenyl-4-(diäthylaminoäthyl)-piperazin durch direkten Vergleich unterschieden werden.

Beispiel 3

1-(Diäthylaminoäthyl)-2-phenyl-4-(4'-äthoxybenzyl)-piperazin

a) 1-Diäthylaminoäthyl-2-phenyl-3-ketopiperazin

144 g 2-Phenyl-3-ketopiperazin [siehe W.R. Roderick, H.J. Platte, C.B. Pollard, J. of Med. Chem. 9, 181 (1961)] werden mit 121 g Diäthylaminoäthylchlorid, 340 ml Triäthylamin und 1600 ml Aceton 24 Stunden unter Rückfluss gekocht. Die abgekühlte, vom Triäthylaminhydrochlorid durch Filtration befreite Lösung wird zur Trockne eingeengt. Der Rückstand wird in Wasser gelöst, mit 40%iger Natronlauge versetzt und das aufschwimmende Öl wird mit Benzol extrahiert. Die Benzollösung wird über Kaliumcarbonat getrocknet, das Benzol wird abde-

stilliert und der Rückstand destilliert. Man erhält ein hellgelbes, viskoses Öl vom $Kp_{0,05 \text{ mm}} = 175^\circ\text{C}$. Das Öl wird zweimal aus n-Heptan umkristallisiert. Es werden 145 g der oben angegebenen Verbindung vom F. = $53-56^\circ\text{C}$ erhalten (64% d.Th.).

b) 1-Diäthylaminoäthyl-2-phenylpiperazin

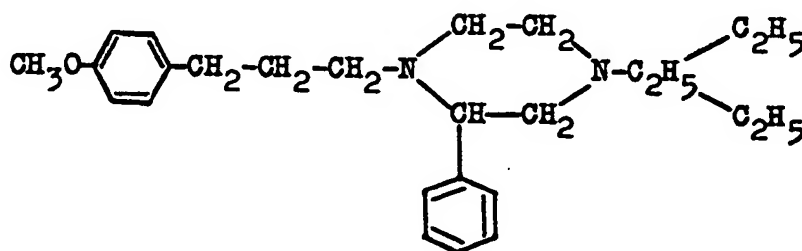
Diese Verbindung wird in der im Beispiel 2, Stufe a) angegebenen Weise erhalten.

c) 1-Diäthylaminoäthyl-2-phenyl-4-(4'-äthoxybenzyl)-piperazin

40 g des gemäß b) gewonnenen Piperazinderivates werden mit 27 g p-Äthoxybenzylchlorid in 400 ml Aceton unter Zugabe von 50 ml Triäthylamin 12 Stunden unter Rückfluss gekocht. Das gebildete Triäthylammoniumhydrochlorid wird abfiltriert, das Aceton abdestilliert, der Rückstand in Benzol aufgenommen und die Base mit verdünnter HCl aus dem Rückstand herausgelöst. Die Base wird mit Ammoniak in Freiheit gesetzt und mit Benzol extrahiert. Die Benzollösung wird über Kaliumcarbonat getrocknet, das Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand destilliert. Es werden 39 g hellgelbes viskoses Öl vom $Kp_{0,05 \text{ mm}} = 200^\circ\text{C}$ erhalten (64% d.Th.).

Nach dem erfindungsgemässen Verfahren wurden ferner die folgenden 1,4-substituierten-Phenylpiperazine hergestellt:

- 1-(Diäthylaminoäthyl)-2-phenyl-3-keto-4-(4'-chlorbenzyl)-piperazin; hellgelbes Öl; $Kp_{0,03 \text{ mm}} = 187-190^\circ\text{C}$; hergestellt aus 1-(Diäthylaminoäthyl)-2-phenyl-3-ketopiperazin.
- 1-(3',4'-Dichlorbenzyl)-2-phenyl-4-(dimethylaminoäthyl)-piperazin; hellgelbes Öl; $Kp_{0,01 \text{ mm}} = 190^\circ\text{C}$; hergestellt aus 1-(3',4'-Dichlorbenzyl)-2-phenylpiperazin
- 1-(3',4'-Dichlorbenzyl)-2-phenyl-4-(β-morpholinoäthyl)-piperazin; hellgelbes Öl; $Kp_{0,04 \text{ mm}} = 230^\circ\text{C}$; hergestellt aus 1-(3',4'-Dichlorbenzyl)-2-phenylpiperazin.
- 1-(3',4'-Dichlorbenzyl)-2-phenyl-4-(diäthylaminopropyl)-piperazin; hellgelbes Öl; $Kp_{0,04 \text{ mm}} = 210^\circ\text{C}$; hergestellt aus 1-(3',4'-Dichlorbenzyl)-2-phenylpiperazin.
- 1-(4'-Benzyloxybenzyl)-2-phenyl-4-(diäthylaminoäthyl)-piperazin; hellgelbes Öl; $Kp_{0,01 \text{ mm}} = 235^\circ\text{C}$; hergestellt aus 1-(4'-Benzyloxybenzyl)-2-phenyl-3-ketopiperazin (weisse Kristalle: F. = $207-211^\circ\text{C}$) über 1-(4'-Benzyloxybenzyl)-2-phenylpiperazin (weisse Kristalle: F. $140-141^\circ\text{C}$).
- 1-(3',4',5'-Trimethoxybenzyl)-2-phenyl-4-(diäthylaminoäthyl)-piperazin; hellgelbes Öl; $Kp_{0,03 \text{ mm}} = 200^\circ\text{C}$; hergestellt aus 1-(3',4',5'-Trimethoxybenzyl)-2-phenyl-3-ketopiperazin (weisse Kristalle: F. = $156-157^\circ\text{C}$) über 1-(3',4',5'-Trimethoxybenzyl)-2-phenylpiperazin (gelbes Öl: $Kp_{0,03 \text{ mm}} = 185-195^\circ\text{C}$).
- 1-[4''-Methoxyphenylpropyl(1'')]-2-phenyl-4-(diäthylaminoäthyl)-piperazin:

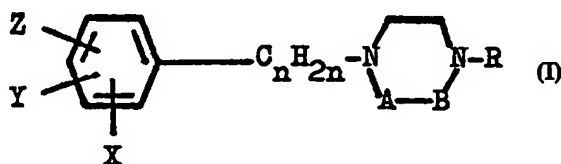


hellgelbes Öl; $Kp_{0,01 \text{ mm}} = 180-190^\circ\text{C}$; hergestellt aus 1-[4''-Methoxyphenylpropyl(1'')]-2-phenyl-3-ketopiperazin (weisse Kristalle: F. = $109-110^\circ\text{C}$) über 1-[4''-Methoxyphenylpropyl(1'')]-2-phenylpiperazin; (hellgelbes Öl; $Kp_{0,05 \text{ mm}} = 176^\circ\text{C}$).

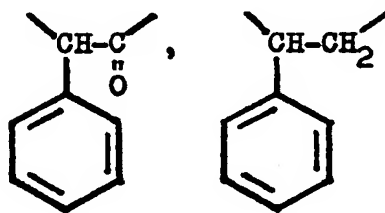
Die neuen, erfindungsgemäss erhältlichen Verbindungen bzw. deren pharmakologisch verwendbare Säureadditionssalze sind Antikoagulationsmittel. Sie zeigen, wie gefunden wurde, eine verlängerte Blutgerinnungszeit, wenn sie oral oder parenteral verabfolgt werden, und hemmen die Blutplättchenaggregation (wie sie durch die Zufuhr von Adenosindiphosphat induziert wird), wenn sie zu blutplättchenreichem Plasma zugesetzt werden. Diese Verbindungen können zur Erzielung pharmakologischer Wirkungen in einem breiten Dosierungsbereich angewendet werden, z.B. in Mengen von etwa 2 bis 60 mg je kg Körpergewicht täglich bei oraler Verabfolgung und in etwas geringeren Mengen bei parenteraler Verabfolgung. Sie können insbesondere Anwendung finden bei der Behandlung von thrombotischen Erkrankungen, vor allem des Arteriensystems, z.B. zur Verhinderung von Thrombose der Coronar- oder Cerebral-Arterien. Diese Antikoagulationsmittel können in Form von Dosierungseinheiten, z.B. gemeinsam mit einer signifikanten Menge eines pharmazeutischen Trägers, der etwa 50-500 mg des Antikoagulationsmittels enthält, verabreicht werden.

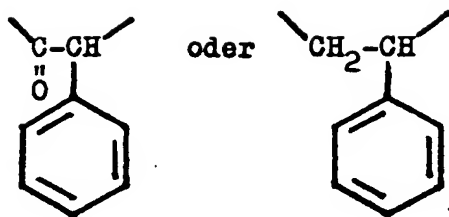
PATENTANSPRUCH

Verfahren zur Herstellung eines neuen 1,4-substituierten Phenylpiperazins der Formel



worin der Rest A-B für die Gruppierung



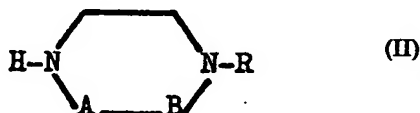


steht,

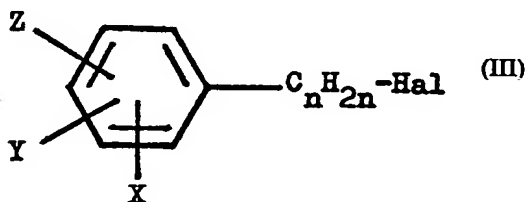
X, Y und Z gleich oder verschieden sein können und Wasserstoff, Halogen, eine Hydroxylgruppe, eine Niederalkoxygruppe oder eine phenylsubstituierte Niederalkoxygruppe bedeuten,

n eine ganze Zahl von 1 bis 3 ist und

R einen Dimethylaminoäthyl-, Diäthylaminoäthyl-, Dipropylaminoäthyl-, Dimethylaminopropyl-, Diäthylaminopropyl-, Dipropylaminopropyl-, Piperidinoäthyl-, Morpholinoäthyl-, Dimorpholinopropyl-, Pyrrolidinoäthyl-, Piperazinoäthyl-, 3'-Ketopiperazinoäthyl- oder N-Alkylpiperazinoäthyl-Rest darstellt, sowie von deren Salzen, dadurch gekennzeichnet, dass man ein 1-R-Phenylpiperazin der Formel



mit einem Aralkylhalogenid der Formel



worin Hal für Halogen steht, umgesetzt, und gegebenenfalls die erhaltene basische Verbindung der Formel I in ein Salz überführt.

UNTERANSPRÜCHE

1. Verfahren nach Patentanspruch, dadurch gekennzeichnet, dass man von Verbindungen der Formel III ausgeht, worin Z ein in Stellung 2, 3 oder 4 des Benzolringes gebundenes Halogen bedeutet und Y und X für Wasserstoff stehen.
2. Verfahren nach Patentanspruch, dadurch gekennzeichnet, dass man von Verbindungen der Formel III ausgeht, worin Z ein Halogen in der Stellung 2 des Benzolringes und Y ein Halogen in den Stellungen 3, 4, 5 oder 6 des Benzolringes oder Z ein Halogen in der Stellung 3 und Y ein Halogen in der Stellung 4 des Benzolringes bedeuten, und X für ein Wasserstoff steht.
3. Verfahren nach Patentanspruch, dadurch gekennzeichnet, dass man als Verbindung der Formel II 1-(Diäthylaminoäthyl)-2-keto-3-phenylpiperazin einsetzt.
4. Verfahren nach Patentanspruch, dadurch gekennzeichnet, dass man als Verbindung der Formel II 1-(Diäthylaminoäthyl)-2-phenylpiperazin einsetzt.
5. Verfahren nach Patentanspruch, dadurch gekennzeichnet, dass man als Verbindung der Formel II 1-(Diäthylaminoäthyl)-2-phenyl-3-keto-piperazin einsetzt.
6. Verfahren nach Patentanspruch, dadurch gekennzeichnet, dass man als Verbindung der Formel III ein 4-Chlorbenzylhalogenid einsetzt.
7. Verfahren nach Unteranspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass man als 4-Chlorbenzylhalogenid 4-Chlorbenzylchlorid einsetzt.
8. Verfahren nach Patentanspruch, dadurch gekennzeichnet, dass man als Verbindung der Formel III ein Äthoxybenzylhalogenid, insbesondere Äthoxybenzylchlorid, einsetzt.
9. Verfahren nach Unteranspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass man als Äthoxybenzylhalogenid Äthoxybenzylchlorid einsetzt.

Donau-Pharmazie-Gesellschaft mbH
Vertreter: E. Blum & Co., Zürich

Anmerkung des Eidg. Amtes für geistiges Eigentum:

Sollten Teile der Beschreibung mit der im Patentanspruch gegebenen Definition der Erfindung nicht in Einklang stehen, so sei daran erinnert, dass gemäss Art. 51 des Patentgesetzes der Patentanspruch für den sachlichen Geltungsbereich des Patentes massgebend ist.